

MALADIE ASSOCIÉE AUX IMMUNOGLOBULINES G DE TYPE 4

La maladie associée aux IgG4 est une entité de description récente et émergente dans les publications médicales. Elle est peu connue des cliniciens et sa prévalence est probablement sous-estimée.

Mikaël Ebbo, Aurélie Grados, Nicolas Schleinitz

Service de médecine interne, hôpital de la Conception, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 13385 Marseille Cedex 5, France.

mikael.ebbo@ap-hm.fr

Les immunoglobulines G de type 4 (IgG4) représentent 3 à 6 % des IgG totales chez l'homme. En 1961 a été rapportée pour la première fois l'observation de patients ayant une atteinte fibrosante et inflammatoire du pancréas,¹ associée biologiquement à une hypergammaglobulinémie. Malgré l'absence d'auto-anticorps identifié, cette entité a été baptisée, dans le courant des années 1990, pancréatite auto-immune.² En 2001, une équipe japonaise met en évidence une élévation polyclonale des IgG4 sériques chez la majorité de ces patients ;³ l'étude histologique montre que l'infiltrat inflammatoire, associé à la fibrose, était constitué de façon prédominante par des plasmocytes exprimant l'IgG4. D'autres atteintes d'organe, partageant les mêmes caractéristiques histologiques, ont depuis été rapportées, associées ou non à l'atteinte pancréatique. C'est ainsi qu'est né peu à peu le concept d'une maladie systémique pouvant associer une ou plusieurs de ces atteintes d'organe fibro-inflammatoires inhabituelles, répondant actuellement (après plusieurs appellations successives) au nom de « maladie associée aux IgG4 » (*IgG4-related disease*).

Épidémiologie

Les principales données épidémiologiques concernant la maladie associée aux IgG4 sont relatives à la pancréatite auto-immune, qui constitue le « versant pancréatique » de la maladie (le plus abondamment étudié). Une étude épidémiologique japonaise réalisée en 2009 évaluait à environ 8000 par an le nombre de patients hospitalisés au Japon pour

cette maladie.⁴ Bien que la plupart des données initiales aient concerné des populations asiatiques, et en particulier japonaises, il ne semble pas qu'il existe une prédisposition ethnique particulière, comme en attestent les travaux de plus en plus nombreux dans des populations nord-américaines^{5, 6} et européennes.⁷ La maladie associée aux IgG4 atteint principalement des patients entre la 5^e et la 7^e décennie, avec un âge moyen au diag-

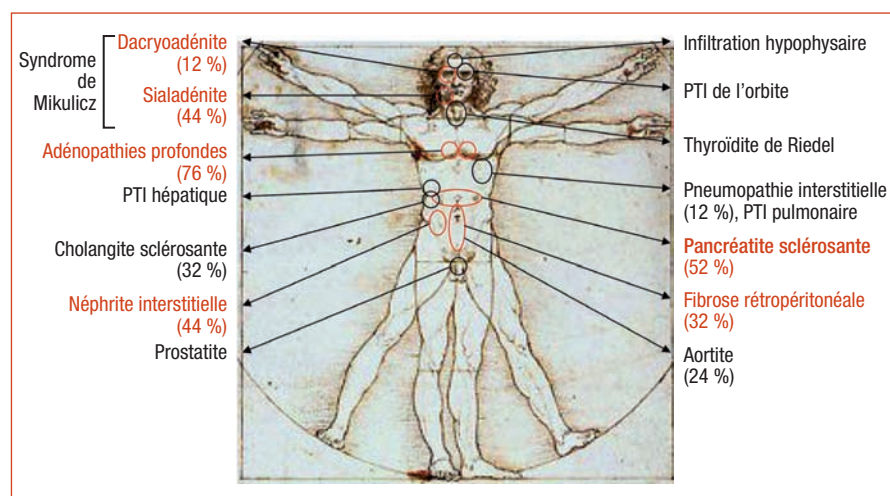


FIGURE 1 Principales atteintes d'organes au cours de la maladie associée aux IgG4.

Pour les atteintes les plus fréquentes, la prévalence observée dans la cohorte française a été précisée (réf. 6). IgG4 : immunoglobulines G de type 4 ; PTI : pseudotumeur inflammatoire.

nostic de 60 ans. Il existe une prédominance masculine, en particulier pour l'atteinte pancréatique, avec un *sex ratio* allant jusqu'à 5 hommes pour une femme dans certaines séries.⁸ Cette prédominance masculine ne s'applique cependant pas à toutes les atteintes d'organes (*sex ratio* de 1/1 pour l'atteinte des glandes salivaires⁹ p. ex.). La maladie associée aux IgG4 ne semble pas s'associer à d'autres pathologies, en particulier auto-immunes, en dehors d'allergies chez une proportion variable de patients (20 à 40 % selon les séries).^{7,9} Quelques observations de néoplasies (cancers solides ou lymphomes) ont également été rapportées chez des patients atteints de la maladie associée aux IgG4,¹⁰ sans qu'un lien de causalité ne puisse être formellement retenu à ce jour.

Principales atteintes d'organes

Une ou plusieurs atteintes d'organes sont habituellement présentes au diagnostic, ou apparaissent de façon successive au cours de l'évolution. L'atteinte pancréatique n'est pas indispensable au diagnostic de maladie associée aux IgG4. Les atteintes d'organes rapportées au cours de la maladie sont présentées dans la figure 1, et les principaux diagnostics différentiels à discuter en fonction de chacune de ces atteintes dans le tableau 1.

Pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (pancréatite auto-immune de type 1)

La pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire (ou pancréatite auto-immune de type 1) se présente cliniquement le plus souvent par un tableau d'apparition progressive, pouvant associer un ictère, des douleurs abdominales et des signes d'insuffisance pancréatique exocrine (diarrhées) et/ou endocrine (diabète).¹¹ L'imagerie, en particulier tomodensitométrie, montre un aspect caractéristique d'œdème pancréatique, qui peut être localisé, pseudotumoral, ou plus diffus (aspect « en saucisse »). L'existence d'un halo hypodense péri-

TABEAU 1 PRINCIPALES ATTEINTES D'ORGANES AU COURS DE LA MALADIE ASSOCIÉE AUX IgG4 et principaux diagnostics différentiels à évoquer par atteinte d'organe

Atteintes d'organes	Références	Diagnostics différentiels
Pancréatite auto-immune de type 1 (pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire)	13	Adénocarcinome Autres tumeurs pancréatiques
Cholangite sclérosante associée aux IgG4	14	Cholangite sclérosante primitive Cholangiocarcinome
Sialadénite associée aux IgG4	9	Syndrome de Gougerot-Sjögren Sarcoïdose Lymphomes Carcinome salivaire Maladie de Wegener
Néphrite interstitielle associée aux IgG4	16	Syndrome de Gougerot-Sjögren Sarcoïdose Lymphome avec atteinte rénale Néphrites interstitielles médicamenteuses Néphrites interstitielles infectieuses
Adénopathies associées aux IgG4	18	Syndromes lymphoprolifératifs Sarcoïdose Maladie de Castleman
Fibrose rétropéritonéale	19	Fibroses rétropéritonéales néoplasiques Fibroses rétropéritonéales postradiques Fibroses rétropéritonéales infectieuses Fibroses rétropéritonéales médicamenteuses
Aortite associée aux IgG4	20	Maladie de Horton Maladie de Takayasu Maladie d'Erdheim-Chester Aortites infectieuses Aortite athéromateuse

Ces différentes atteintes d'organes peuvent être présentes de façon isolée, être associées au diagnostic, ou apparaître successivement au cours de l'évolution. Leur association chez un même patient est un élément d'orientation important pour le diagnostic de maladie associée aux IgG4.

IgG4 : immunoglobulines G de type 4.

pancréatique est évocateur (fig. 2A).¹² La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique montre habituellement des sténoses du canal de Wirsung irrégulières et diffuses. Le diagnostic différentiel se pose avec un cancer pancréatique, et l'obtention d'une documentation histologique (*v. infra*) est le plus souvent nécessaire. On distingue la pancréatite auto-immune de type 1, liée à la maladie associée aux IgG4, de la pancréatite auto-immune de type 2 dont le terrain (sujets jeunes), les pathologies associées (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI]), la biologie (absence

d'élévation des IgG4 sériques) et l'histologie (infiltrat de polynucléaires neutrophiles épithéliaux) sont différents.¹³

Cholangite sclérosante associée aux IgG4

La cholangite sclérosante associée aux IgG4 peut se manifester par un ictère mais peut également être asymptomatique, découverte dans le cadre de perturbations du bilan hépatique (cholestase) ou d'anomalies radiologiques des voies biliaires.¹⁴ Elle est le plus souvent associée à l'atteinte pancréatique (jusqu'à 79 % des cas de pancréatite auto-immune), mais

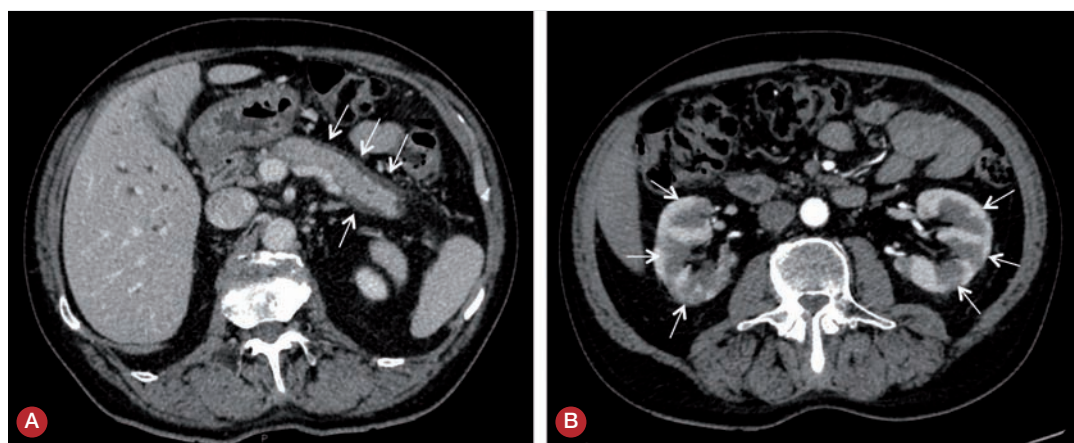


FIGURE 2 A) Aspect tomodensitométrique de pancréatite auto-immune de type 1, avec œdème pancréatique et réhaussement périphérique « en anneau » caractéristique. B) Chez le même patient atteint de maladie associée aux IgG4, association à l'atteinte pancréatique d'une atteinte rénale bilatérale, avec hypodensités et aspect infiltratif du parenchyme rénal bilatéral en tomodensitométrie. IgG4 : immunoglobulines G de type 4.

peut également être isolée. Le principal diagnostic différentiel est la cholangite sclérosante primitive, mais le terrain (hommes jeunes pour la cholangite sclérosante primitive), les pathologies associées (MICI), l'histologie et l'absence de réponse à la corticothérapie (au cours de la cholangite sclérosante primitive) permettent le plus souvent de trancher.

Sialadénite associée aux IgG4

Le tableau clinique le plus fréquent est celui d'une tuméfaction d'une ou plusieurs glandes salivaires (parotides et sous-mandibulaires principalement), unilatérale (tumeur de Küttner) ou bilatérale (fig. 3). Quand cette atteinte est bilatérale et s'associe à une dacryoadénite, elle constitue le syndrome de Mikulicz. Un syndrome sec peut être présent, mais moins fréquent et souvent moins marqué qu'au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. Contrairement à ce dernier, il n'existe pas de prédominance féminine, les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont négatifs, les IgG4 sériques sont le plus souvent élevées. Les anomalies histologiques diffèrent par l'absence de lésion lympho-épithéliale et surtout la présence d'un nombre important de plasmocytes IgG4⁺. La réponse à la corticothérapie est le plus souvent remarquable.⁹

Néphrite interstitielle associée aux IgG4

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de la maladie associée aux IgG4 varie de 10 à 30 % selon les séries.^{7, 15} Les anomalies peuvent être radiologiques,

caractérisées par une infiltration rénale le plus souvent bilatérale, et parfois pseudotumorale (fig. 2B). Les anomalies fonctionnelles rénales avec hématurie, protéinurie (le plus souvent tubulaire), voire insuffisance rénale d'aggravation progressive, sont également fréquentes.¹⁶ L'histologie montre habituellement un aspect de néphrite tubulo-interstitielle, avec lésions de fibrose. Au sein de l'infiltrat lymphoplasmocytaire, les plasmocytes IgG4⁺ sont abondants (fig. 4A). Dans les rares cas où une atteinte glomérulaire est associée, il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite extramembraneuse. Des critères diagnostiques spécifiques de l'atteinte rénale de la maladie associée aux IgG4 ont récemment été proposés.¹⁷

Adénopathies associées aux IgG4

L'atteinte ganglionnaire est l'atteinte d'organes la plus fréquente dans la

cohorte française,⁷ présente chez 76 % des patients. Ces adénopathies, le plus souvent inférieures à 2 cm de grand axe, peuvent être locorégionales associées à une atteinte d'organes (p. ex. adénopathies péripancréatiques au cours de la pancréatite auto-immune). Parfois, elles constituent un tableau de polyadénopathies diffuses (fig. 5). L'élévation des IgG4 sériques oriente le diagnostic, mais l'histologie est indispensable dans ce contexte. Une classification histologique de l'atteinte ganglionnaire au cours de la maladie associée aux IgG4 a été proposée.¹⁸

Fibrose rétropéritonéale associée aux IgG4

La fibrose rétropéritonéale est une des premières atteintes d'organes à avoir été rapportée en association à la pancréatite auto-immune. Elle peut être une manifes-



FIGURE 3 A) Parotidomégalie droite dans le cadre d'une pseudotumeur inflammatoire parotidienne associée aux IgG4. B) Hypertrophie bilatérale des parotides et des glandes sous-maxillaires chez un patient atteint de maladie associée aux IgG4. IgG4 : immunoglobulines G de type 4.

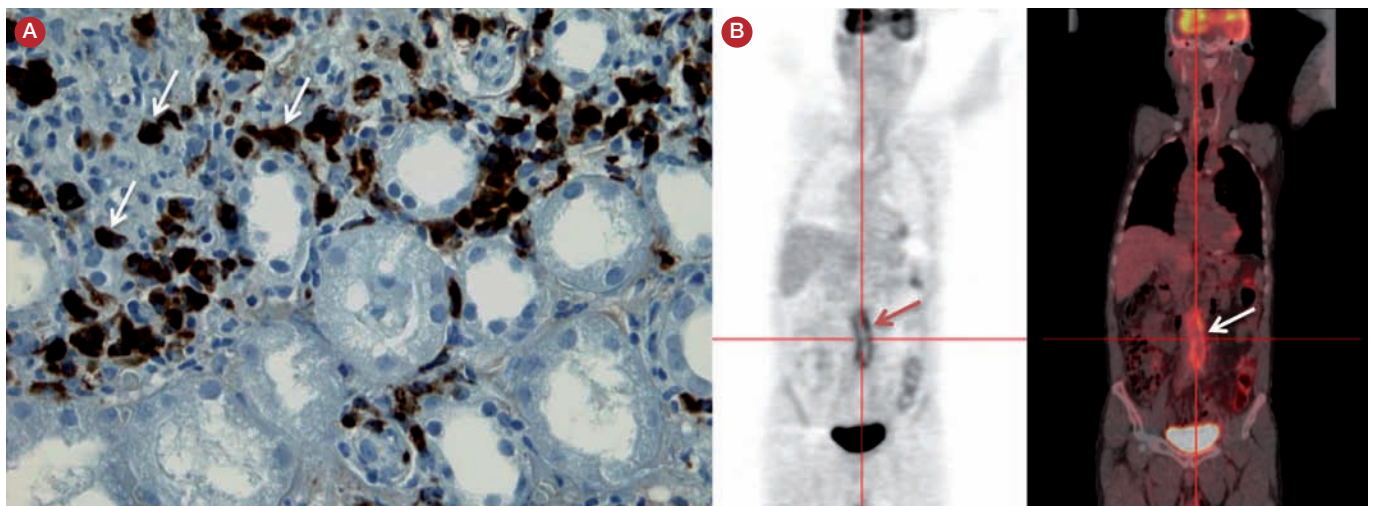


FIGURE 4 **A)** Immunohistochimie avec anticorps anti-IgG4 sur une biopsie rénale d'un patient ayant une néphrite interstitielle associée aux IgG4 : infiltration du tissu interstitiel rénal par des plasmocytes IgG4+. **B)** Périaortite abdominale chez un patient de 56 ans atteint de maladie associée aux IgG4, avec hypermétabolisme pariétal de l'aorte abdominale au TEP/TDM. IgG4 : immunoglobulines G de type 4 ; TEP/TDM : tomodensitométrie couplée à la tomographie à émission de positons.

tation isolée de la maladie.¹⁹ Le tableau clinique peut associer des signes généraux (à la phase initiale essentiellement), des douleurs abdominales ou lombaires. Le diagnostic est habituellement radiologique (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique). Le risque évolutif principal est celui d'un engainement des structures anatomiques adjacentes par le processus fibro-inflammatoire, et en particulier un engainement des uretères avec risque d'hydronephrose et d'insuffisance rénale obstructive pouvant nécessiter, outre le traitement médical causal, une dérivation des urines (sonde double J) chez ces patients. L'élévation des IgG4 sériques et les caractéristiques histologiques permettent le diagnostic.

Aortite associée aux IgG4

Il s'agit d'une atteinte potentiellement grave de la maladie, en raison de ses risques évolutifs éventuels (évolution anévrysmale avec risque de dissection ou de rupture). Il s'agit d'une atteinte inflammatoire de la paroi aortique (aortite), visible en tomodensitométrie (épaississement pariétal avec aspect d'aorte « habillée ») et en tomographie par émission de positons (TEP/TDM)

[hypermétabolisme pariétal] (fig. 4B). Elle peut toucher l'aorte abdominale ou thoracique. Des atteintes artérielles extra-aortiques plus rares (carotides, coronaires, iliaques) ont également été rapportées. Les diagnostics différentiels sont les artérites inflammatoires des gros troncs (dont les maladies de Horton et de Takayasu), la maladie d'Erdheim-Chester ainsi que les aortites infectieuses (dont syphilitiques). L'histologie, rarement obtenue, montre une aortite lymphoplasmo-cytaire avec plasmocytes IgG4+.²⁰

Autres atteintes d'organes

D'autres atteintes d'organe sont intégrées dans la maladie associée aux IgG4, du fait d'une histologie caractéristique. Parmi celles-ci, on peut citer :

- les atteintes intrathoraciques, en particulier pneumopathies interstitielles, pseudotumeurs inflammatoires pulmonaires et atteintes pleurales ;²¹
- les pseudotumeurs inflammatoires, qui peuvent être de localisation orbitaire, méningée (pachyméningites), pulmonaire, mammaire ou hépatique ;
- des atteintes plus rares, thyroïdite fibrosante (dite de Riedel), hypophysite, prostatite, péricardite constrictive, atteintes cutanées (pseudolymphome cutané).

Anomalies biologiques

La première anomalie biologique mise en évidence chez ces patients est une hypergammaglobulinémie polyclonale à l'électrophorèse des protéines plasmatiques. Celle-ci est cependant inconstante, absente chez 20 % des patients dans la cohorte française.⁷ Parmi les autres anomalies biologiques non spécifiques, on peut noter chez certains patients une positivité des anticorps antinucléaires à faible taux, sans spécificité. Une hyperéosinophilie et/ou une élévation des IgE totales est parfois rapportée. Une hypocomplémentémie (baisse du C₃, du C₄ et/ou du CH₅₀) s'observe en particulier dans les formes systémiques, avec atteinte rénale, et est un marqueur évolutif de la pathologie.

L'élément biologique clé est la réalisation d'un dosage des sous-classes d'IgG ; il met en évidence, chez la plupart des patients, une élévation des IgG4 sériques. Différents seuils faisant varier la sensibilité et la spécificité ont été proposés. Le seuil d'IgG4 sériques supérieur à 1,35 g/L (135 mg/dL) est actuellement largement utilisé. Cependant, des IgG4 sériques normales n'éliminent pas le diagnostic.^{22, 23} Par ailleurs, l'élévation des IgG4 sériques

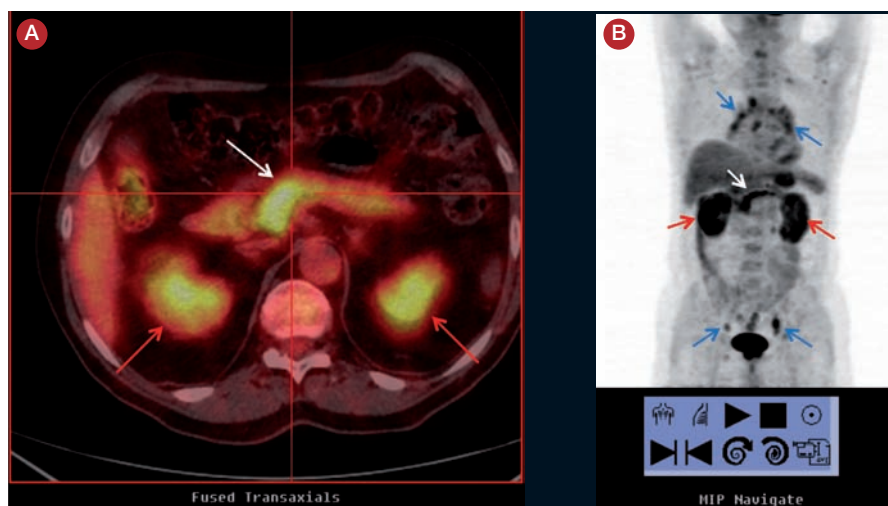


FIGURE 5 TEP/TDM au 18FDG chez un patient atteint de maladie associée aux IgG4 : atteinte multisystémique avec hypermétabolisme pancréatique (flèches blanches), rénal bilatéral (flèches rouges) et ganglionnaire (flèches bleues). IgG4 : immunoglobulines G de type 4 ; TEP/TDM : tomodensitométrie couplée à la tomographie à émission de positons.

n'est pas spécifique.²⁴ Le taux d'IgG4 sériques pourrait être corrélé à l'activité de la maladie, puisque ce taux diminue sous traitement, et les rechutes s'accompagnent généralement d'une réascension du taux d'IgG4 sériques.

Anomalies histologiques

L'analyse histologique est le plus souvent indispensable et requise par les critères diagnostiques internationaux, ainsi que pour éliminer les diagnostics différentiels.²⁵ L'histologie conventionnelle montre deux lésions élémentaires caractéristiques : une fibrose, parfois extensive, dite storiforme (caractère « ruisse-lant »), et un infiltrat inflammatoire polymorphe, polyclonal, essentiellement constitué de lymphocytes et de plasmocytes. À côté de ces lésions quasiment constantes, peuvent être trouvés d'autres éléments évocateurs : occlusions veineuses par des éléments inflammatoires (phlébites oblitérantes) et infiltrat de polynucléaires éosinophiles. La réalisation d'immunomarquages (immunohistochimie ou immunofluorescence avec anticorps anti-IgG et anti-IgG4) est nécessaire pour confirmer le diagnostic, en trouvant une prédominance de plas-

mocytes IgG4⁺ au sein de l'infiltrat inflammatoire (plasmocytes IgG4⁺ > 10 par champ à fort grossissement et ratio plasmocytes IgG4⁺/plasmocytes IgG⁺ > 40 %) [fig. 4A]. Même si ce dernier point est caractéristique de la maladie, il peut être mis en défaut dans certaines localisations de la maladie (en particulier à un stade où la fibrose prédomine), et n'est pas parfaitement spécifique.²⁶ L'ensemble de ces éléments diagnostiques histologiques a récemment été précisé lors d'un consensus international.²⁵

Critères diagnostiques

L'absence de marqueur pathognomonique de la maladie (l'élévation des IgG4 sériques comme la présence de plasmocytes IgG4⁺ au niveau tissulaire n'étant pas parfaitement spécifiques) rend le diagnostic de maladie associée aux IgG4 particulièrement délicat. Celui-ci repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques comme cela a été proposé récemment par un consensus japonais (*Comprehensive Diagnostic Criteria*²⁷ tableau 2), rendant le diagnostic possible, probable ou certain. Dans tous les cas, il doit s'agir d'un diagnostic d'élimination, et il faut avoir préalablement éliminé l'ensemble des diagnostics différentiels dont les tableaux cliniques sont parfois très proches (tableaux 1 et 2). Des critères d'exclusion ont été ajoutés aux critères diagnostiques.

Évolution et traitement

Même si quelques cas d'évolution spontanément favorable ont été rapportés, l'évolution fibrosante et le risque de défaillance du ou des organes atteints nécessitent de traiter ces patients. Le traitement repose en première intention sur la corticothérapie, la maladie associée aux IgG4 étant généralement caracté-

TABLEAU 2 CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE ASSOCIÉE AUX IgG4	
1	Examens cliniques (et radiologiques) montrant une hypertrophie diffuse/localisée ou une tuméfaction au sein d'un ou de plusieurs organes caractéristiques
2	Bilan biologique montrant une élévation du taux sérique d'IgG4 (≥ 135 mg/dL)
3	Analyse anatomopathologique montrant : a) une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire marquée associée à une fibrose b) une infiltration de plasmocytes IgG4 ⁺ : ratio plasmocytes IgG4 ⁺ /IgG ⁺ > 40 % et > 10 plasmocytes IgG4 ⁺ /champ à fort grossissement
Diagnostic	Certain : 1 + 2 + 3 Probable : 1 + 3 Possible : 1 + 2
Cependant, il est important dans tous les cas de différencier une maladie associée aux IgG4 d'une tumeur maligne au sein du ou des organes concernés (cancer solide, lymphome) ou d'une autre pathologie systémique caractérisée (syndrome de Gougerot-Sjögren, cholangite sclérosante primitive, maladie de Castleman, fibrose rétropéritonéale secondaire, granulomatose de Wegener, sarcoïdose, syndrome de Churg-Strauss) par une documentation histologique rigoureuse.	

D'après les *Comprehensive Diagnostic Criteria*, selon la réf. 27. IgG4 : immunoglobulines G de type 4.

sée par une excellente corticosensibilité (90 % d'efficacité).^{7,28} Il existe cependant un risque de rechute à la décroissance ou à l'arrêt de la corticothérapie chez une proportion importante de patients (25 à 40 % au cours de la pancréatite auto-immune p. ex.).²⁸ Un traitement de deuxième ligne par immunosuppresseur (p. ex. azathioprine) peut alors être proposé, à visée d'épargne cortisonique et en prévention des rechutes. Des résultats encourageants ont récemment été rapportés avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab).²⁵ Ce type de traitement semble devoir être réservé actuellement aux patients réfractaires aux traitements de première ligne et corticodépendants.

Conclusion

Le tableau clinique de la maladie associée aux IgG4 est protéiforme, et il est impor-

tant de connaître les différentes atteintes fibro-inflammatoires d'organes possibles afin de pouvoir évoquer le diagnostic. Celui-ci repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (avec l'élévation des IgG4 sériques) et surtout histologiques, même s'il doit rester un diagnostic d'élimination. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont encore mal compris,⁶ et la réalisation de travaux exploratoires dans ce domaine constitue un enjeu d'avenir pour une meilleure prise en charge de ces patients. •

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

SUMMARY IgG4-related disease

IgG4-related disease is an emerging pathological condition characterized by one or several fibrosing and inflammatory organ involvements. Histological findings are typical and associate storiform fibrosis with polyclonal lymphocytic and plasma-cell infiltrate, with predominant IgG4-expressing plasma cells. Sclerosing lymphoplasmocytic pancreatitis, or

type 1 auto-immune pancreatitis, and other organ involvements have been reported: sclerosing cholangitis, sialadenitis, dacryoadenitis, retroperitoneal fibrosis, aortitis, interstitial nephritis, polyadenopathy and inflammatory pseudo-tumors. Serum IgG4 level is elevated in most of patients, but the histological documentation remain necessary for the diagnosis. Dramatic response to steroids is usual but relapses are frequent.

RÉSUMÉ Maladie associée aux immunoglobulines G de type 4

La maladie systémique associée aux IgG4 est une entité d'identification récente, caractérisée par l'existence d'une ou de plusieurs atteintes d'organes, partageant des caractéristiques histologiques communes avec fibrose et infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire, au sein duquel prédominent des plasmocytes IgG4+. Outre la pancréatite auto-immune de type 1, de nombreuses autres atteintes d'organes peuvent être trouvées : cholangite sclérosante, sialadénite, dacryoadénite, fibrose rétropéritonéale, aortite, néphrite interstitielle, polyadénopathies ou encore diverses pseudotumeurs inflammatoires. Une élévation des IgG4 sériques est le plus souvent présente chez ces patients, mais c'est surtout l'étude histologique qui confirme le diagnostic. La réponse à la corticothérapie est le plus souvent remarquable, mais les rechutes sont fréquentes.

RÉFÉRENCES

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas. An autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688-98.
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8.
3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
4. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012;2012:358371.
5. Stone JH, Caruso PA, Deshpande V. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2009. A 26-year-old woman with painful swelling of the neck. *N Engl J Med* 2009;361:511-8.
6. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
7. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-Related Systemic Disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:49-56.
8. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1605-16.
9. Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1310-5.
10. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012;22:414-8.
11. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1097-103.
12. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010;45:249-65.
13. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas* 2011;40:352-8.
14. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
15. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2011;34:1812-9.
16. Zaidan M, Ebbo M, Brocheriou I, Ronco P, Schleinitz N, Boffa JJ. Les atteintes uro-néphrologiques au cours de la maladie associée aux IgG4. *Nephrol Ther* 2012;8:499-507.
17. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1343-52.
18. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008;32:671-81.
19. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, Connolly JO. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. *BMC Med* 2006;4:23.
20. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:88-94.
21. Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of IgG4-related sclerosing disease. *Eur Respir J* 2011;39:180-6.
22. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:108-13.
23. Grados A, Ebbo M, Morel N, et al. Maladie associée aux IgG4 (IgG4-RD) « séronégative » : un sous-groupe à ne pas méconnaître. *Rev Med Interne* 2012;33:S88-S89.
24. Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int J Rheumatol* 2012;2012:232960.
25. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
26. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol* 2011;64:237-43.
27. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;101:795-804.
28. Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007;42:50-8.